



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 44 557 A 1**

⑤1 Int. Cl.7:
A 61 K 31/431

②1 Aktenzeichen: 101 44 557.1
②2 Anmeldetag: 11. 9. 2001
④3 Offenlegungstag: 27. 3. 2003

DE 101 44 557 A 1

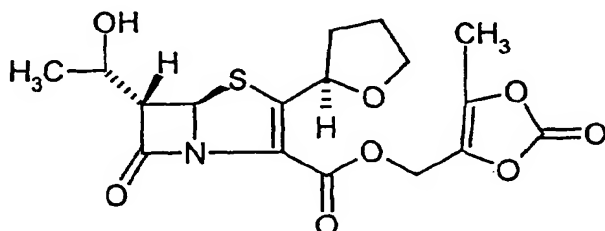
⑦1 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:
Brück, Antje, Dr., 51375 Leverkusen, DE; Voith,
Barbara, Dr., 40721 Hilden, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung

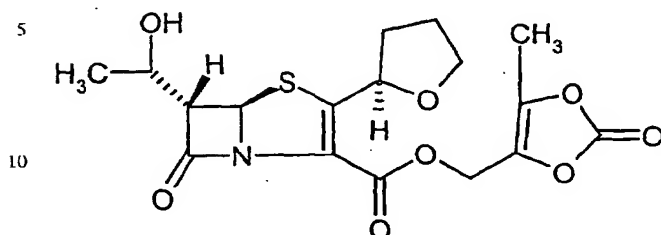
⑤7 Die Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen, welche die Verbindung:



(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl
-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-[(R)-2-tetrahydro-
furyl]-4-thia-1-aza-bicyclo[3,2,0]hept-2-ene-carboxylat)
oder Hydrate davon und als Wirkstoff umfassen und die
den enthaltenen Wirkstoff mit einer definierten Freiset-
zung abgeben.

DE 101 44 557 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft Arzneimittelformulierungen, welche die Verbindung:



(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-[(R)-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-aza-bicyclo[3,2,0]hept-2-ene-carboxylat)

oder Hydrate davon als Wirkstoff enthalten und den enthaltenen Wirkstoff kontrolliert freisetzen.

[0002] Die Verbindung gehört zur Klasse der Beta-Lactam-Antibiotika und besitzt den INN (International Non-Proprietary Name) Faropenemdaloxat und wird im folgenden damit bezeichnet. Sie wird beschrieben in EP-B-544 907 und EP-A-757 050.

[0003] Nach Gabe einer schnell freisetzenden Tablettenformulierung unterliegen die Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut bei der für die Therapie üblichen mehrfachen Verabreichung der Arzneimittelformulierung starken Schwankungen. Nach peroraler Applikation z. B. von Formulierungen mit schneller Wirkstofffreisetzung können die maximalen Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut schnell erreicht werden. Diese fallen dann bis zur nächsten Applikation sehr schnell ab, im Falle des Faropenems beträgt die Halbwertszeit eine Stunde ($t_{1/2} = h$). Somit ergeben sich bei mehrfacher Verabreichung von Tablettenformulierungen mit schneller Wirkstofffreisetzung starke Schwankungen der Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut. Im Falle von Beta-Lactam-Antibiotika ist es aber wünschenswert, die Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut auf einem höheren Niveau über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten.

[0004] Eine solche Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Freisetzung kann die Wirkstoffkonzentration im Blut nicht nur über einen längeren Zeitraum hinweg auf dem gewünscht konstanten Niveau halten, sondern hat darüber hinaus eine Reihe grundsätzlicher Vorteile zu bieten, wie die geringere Häufigkeit der Verabreichung, die zu einer besseren Akzeptanz beim Patienten führt (sog. Compliance), also z. B. 1-2 tägliche Gaben statt 2-4mal täglich wie bei schnellfreisetzenden Standardformulierungen. Insbesondere können bei bestimmten Infektionen, bei denen es auf länger andauernde Wirkstoffspiegel ankommt, Vorteile im Vergleich zu schnell freisetzenden Formulierungen erzielt werden. Insgesamt bietet eine Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Freisetzung größere Möglichkeiten, den Wirkstoffspiegel gezielt auf die spezielle Infektion und die Situation des Patienten abzustimmen.

[0005] Es bestand daher der Wunsch nach der Entwicklung einer Arzneimittelformulierung für Faropenemdaloxat, die die zuvor beschriebenen Anforderungen erfüllt. Die Erfinder untersuchten daher zunächst intensiv das Absorptionsverhalten des Faropenemdaloxats im Gastrointestinaltrakt und fanden dabei völlig überraschend, dass, z. B. im Gegensatz zu anderen β -Lactamen dieses auch in den tiefen Darmabschnitten (auch im Colon) absorbiert wird. Dieses für β -Lactame überraschende Absorptionsverhalten des Faropenemdaloxats eröffnet überhaupt erst die Möglichkeit, eine kontrolliert freisetzende Formulierung zu entwickeln.

[0006] Bei ihren weiteren intensiven Forschungen gelang es, Arzneimittelformulierungen zu entwickeln, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum im Gastrointestinaltrakt freisetzen. Schließlich wurden Arzneimittelformulierungen mit bestimmten Freisetzungsprofilen entwickelt, die geeignet sind, die oben beschriebenen Probleme des Stands der Technik zu überkommen.

[0007] Gegenstand der Erfindung ist somit eine Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung, die Faropenemdaloxat oder Hydrate davon umfasst, und die eine Freisetzung von 30-85% nach 30 min und 50-100% nach 2 h aufweist.

[0008] Gegenstand der Erfindung ist auch eine Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung, die Faropenemdaloxat oder Hydrate davon umfasst, und die eine Freisetzung von 50-85% nach 30 min und 70-100% nach 2 h aufweist.

[0009] Gegenstand der Erfindung ist auch eine Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung, die Faropenemdaloxat oder Hydrate davon umfasst, und die eine Freisetzung von 60-80% nach 30 min und 80-100% nach 2 h aufweist.

[0010] Um die obengenannten Freisetzungsprofile zu erzielen, wird in einer Ausführungsform der Erfindung Faropenemdaloxat mit einem die Freisetzung kontrollierenden Lack überzogen oder in ein Polymer eingebettet. Der Wirkstoff wird durch Diffusion freigegeben. Diese Formulierung kann als Tablette oder Granulat vorliegen, das gegebenenfalls in einem geeigneten Suspensionsmedium wässriger oder ölgiger Natur suspendiert werden kann.

[0011] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Arzneimittelformulierungen, die im wesentlichen aus Faropenemdaloxat bestehen und mit einem die Freisetzung kontrollierenden Lack überzogen oder in ein Polymer eingebettet sind und den Wirkstoff durch Diffusion freigegeben. In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine solche Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Tablette oder ein Granulat handelt, das gegebenenfalls in einem geeigneten Suspensionsmedium wässriger oder ölgiger Natur suspendiert werden kann.

[0012] Eine andere Möglichkeit die obengenannten Freisetzungsprofile zu erzielen, besteht darin den Wirkstoff in eine Matrix eines wasserquellbaren Polymers einzuschließen. Der Wirkstoff wird in diesem Fall durch Erosion und Diffusion freigegeben. Diese Formulierung kann ebenfalls als Tablette oder Granulat vorliegen, das gegebenenfalls in einem ge-

eigneten Suspensionsmedium wässriger oder öligler Natur suspendiert werden kann.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Wirkstoff in einer Matrix eines wasserquellbaren Polymers umfasst. In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine solche Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Tablette oder ein Granulat handelt, das gegebenenfalls in einem geeigneten Suspensionsmedium wässriger oder öligler Natur suspendiert werden kann. 5

[0014] Als wasserquellbares Polymer kann z. B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose eingesetzt werden. Besonders geeignet ist Hydroxypropylcellulose M.

[0015] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserquellbaren Polymer um Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose handelt. 10

[0016] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserquellbaren Polymer um Hydroxypropylcellulose M handelt.

[0017] Die obengenannten Formulierungen können zusätzlich Süßungsmittel, Antiklebmittel, wasserlösliche Polymere, und Dispergiermittel enthalten. In einer besonders bevorzugten Form der überzogenen Formulierung enthält sie Faropenemdaloxat, Aspartam, Magnesiumstearat, Hydroxypropylmethylcellulose; Eudragit und Tween 20. 15

[0018] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Arzneimittelformulierung handelt, die Süßungsmittel, Antiklebmittel, wasserlösliches Polymer, freisetzungskontrollierendes Polymer und Dispergierhilfsmittel enthält.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Arzneimittelformulierung handelt, die Faropenemdaloxat, Aspartam, Magnesiumstearat, Hydroxypropylmethylcellulose, Eudragit und Tween 20 enthält. 20

[0020] Ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem stellt eine weitere Möglichkeit dar die obengenannten Freisetzungsprofile zu erzielen. Das osmotische Freisetzungsprofil kann bestehen aus: 25

- a) einem Kern, der den Wirkstoff, gegebenenfalls ein hydrophiles polymeres Quellmittel und gegebenenfalls einen wasserlöslichen Stoff zur Induzierung der Osmose enthält,
- b) einer Hülle aus einem für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Material,
- c) einer Öffnung durch die Hülle b) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit. 30

[0021] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem handelt.

[0022] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Arzneimittelformulierung, bestehend aus: 35

- a) einem Kern, der den Wirkstoff, gegebenenfalls ein hydrophiles polymeres Quellmittel und gegebenenfalls einen wasserlöslichen Stoff zur Induzierung der Osmose enthält,
- b) einer Hülle aus einem für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Material,
- c) einer Öffnung durch die Hülle b) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit. 40

[0023] Die erhaltenen Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie zeigen, dass mit der vorliegenden Erfindung eine verlängerte Plasmakonzentrationen oberhalb einer Grenzkonzentration [$T > \text{MHK}$] bei gleicher Dosis und niedrigerer Maximalkonzentration erreicht wurden. 45

[0024] Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass mit der vorliegenden Erfindung eine verlängerte Plasmakonzentrationen oberhalb einer Grenzkonzentration [$T > \text{MHK}$] bei gleicher Dosis und niedrigerer Maximalkonzentration erreicht wurden.

[0025] Zur Ermittlung der Freisetzung gemäß der Definition der Erfindung werden die Arzneimittelformulierungen der vorliegenden Erfindung in der "Apparatur 2" der USP XXIII geprüft (The United States Pharmacopeia USP XXIV 1996, <724>). Als Testmedium wird 900 ml Acetatpuffer pH 4.5 mit 0.5% Natriumlaurylsulfat verwendet. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers beträgt 75 Umdrehungen pro Minute. Proben werden durch einen 10 µm Filter gezogen und deren Wirkstoffgehalt bestimmt. Die auf diese Weise als aufgelöst bestimmte Wirkstoffmenge wird in Gewichts-Prozent der eingesetzten Wirkstoffmenge umgerechnet. 50

[0026] Für die orale Applikation eignen sich hierbei bekannte Arzneimittelformulierungen, wie z. B. Tabletten (nicht-überzogene sowie überzogene Tabletten, z. B. mit magensafresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. 55

[0027] Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerte nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u. a. Trägerstoffe (z. B. mikrokristalline Cellulose, Lactose), Polymere (z. B. Celluloseether, Polyacrylsäuren, Polymethacrylsäuren oder Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat und Ester), Sprengmittel (z. B. Croscarmellose, Natrium und quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), Fließregulierungsmittel (z. B. hochdisperses Siliciumdioxid), Schmier- und Antiklebmittel (z. B. Magnesiumstearat), Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Triethylcitrat), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z. B. Natriumdodecylsulfat), Verdickungsmittel (z. B. Xanthangummi), Dispergierhilfsmittel (z. B. Tween 20), Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z. B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien. 60

[0028] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 30 bis 800 mg, 65

vorzugsweise etwa 150 bis 600, insbesondere 300 bis 600 mg Faropenem pro Einzeldosis zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, wobei die Behandlung so lange wie nötig mit der entsprechenden Einnahmefrequenz (z. B. bid, tid) durchgeführt wird. Bei Kindern beträgt die Menge etwa 5 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 7,5 mg/kg Körpergewicht.

5 **[0029]** Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

[0030] Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung können auch als flüssige Arzneiform, z. B. als suspendiertes Granulat, vorliegen wobei das Suspensionsmedium wässriger oder ölig
10 Natur sein kann. Ein solcher Saft enthält Granulateilchen, die im wesentlichen aus Faropenemdaloaxat bestehen und mit einem Lack überzogen oder in ein Polymer eingebettet sind.

[0031] Die Einstellung der oben definierten Freisetzung erfolgt hierbei durch gezielte Einstellung der Poren des Diffusionslacks und seiner Dicke. Als Porenbildner können lösliche Polymere, wie z. B. Polyethylenglycole, Polyvinylpyrrolidone, Hydroxypropylmethylcellulosen, Carboxymethylcellulosen oder deren Salze, Methylcellulosen, Dextrine,
15 Maltodextrine, Dextrane oder andere lösliche Verbindungen, wie z. B. Salze (Kochsalz, Kaliumchlorid, Ammoniumchlorid usw.), Harnstoff, Zucker (Glucose, Saccharose, Fructose, Lactose usw.), Zuckeralkohole (Mannit, Sorbit, Lactitol usw.) eingesetzt werden. Der Anteil des Porenbildners an der Lackmenge beträgt dabei 0 bis 50% (GIG).

[0032] Das erfindungsgemäße Granulat kann beispielsweise hergestellt werden, indem man gemahlenes Faropenemdaloaxat mit einer mittleren Partikelgröße von 10–50 µm in einem Wirbelschichtprozess mit einer wässrigen Polymerdispersion aus Eudragit NE 30D (Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2 : 1) und Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP
20 überzieht beziehungsweise einbettet.

[0033] In einer weiteren Ausgestaltung der Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung der vorliegenden Erfindung werden Formulierungen verwendet, die den Wirkstoff in einer Matrix eines wasserquellbaren Polymers umfassen (Hydrokolloidmatrixformulierungen). Diese Formulierungen können in Form eines Granulates oder in
25 Form einer Tablette vorliegen.

[0034] Der Mengenanteil der Matrix des wasserquellbaren Polymers liegt vorzugsweise bei 5 bis 50 Gew.-%.

[0035] Als wasserlösliche, hydrogelbildende Polymere werden bevorzugt Hydroxypropylcellulosen (HPC), Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC), Methylcellulosen, Carboxymethylcellulose, Alginate, Galaktomannane, Polyacrylsäuren, Polymethacrylsäuren oder Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Guar, Agar, Pektin, Tragant, Gummi arabicum, Xanthan bzw. Mischungen dieser Substanzen eingesetzt.
30

[0036] Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylmethylcellulosen. Dabei hat HPC-M in 2%iger Lösung eine Viskosität von 150–400 mPa · s.

[0037] Die Arzneimittelformulierung, die den Wirkstoff in einer Matrix eines wasserquellbaren Polymers umfasst, wird hergestellt, indem man den Wirkstoff, das Polymer und geeignete Hilfs- und Trägerstoffe (wie oben beschrieben) sowie übliche Tablettierhilfsmittel (wie oben beschrieben) mischt und direkt tablettiert. Ferner ist es möglich, den Wirkstoff, das wasserquellbare Polymer und geeignete Trägerstoffe in der Wirbelschicht zu granulieren. Dabei wird die Menge und Viskosität des wasserquellbaren Polymers so gewählt, dass Tabletten oder Granulate mit den oben beschriebenen Freisetzungsgeschwindigkeiten resultieren. Falls das Granulat noch zur Tablette weiterverarbeitet wird, wird es gesiebt, mit einem Schmiermittel, wie zum Beispiel Magnesiumstearat, vermischt und tablettiert. Die Tablette wird
40 gegebenenfalls noch lackiert.

[0038] In einer weiteren Ausführungsform der Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung der vorliegenden Erfindung handelt es sich um ein osmotisches Arzneimittelfreisetzungssystem. Solche osmotischen Arzneimittelfreisetzungssysteme sind grundsätzlich im Stand der Technik bekannt und werden z. B. ausführlich abgehandelt in Richard W. Baker, "Osmotic Drug Delivery: A Review of the Patent Literature", Journal of Controlled Release 35
45 (1995) 1–21. Die Arzneimittelformulierung als osmotisches Arzneimittel-Freisetzungssystem besteht bevorzugt aus

a) einem Kern, der den Wirkstoff, gegebenenfalls ein hydrophiles polymeres Quellmittel und gegebenenfalls einen wasserlöslichen Stoff zur Induzierung der Osmose enthält, und

b) einer für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Hülle

50 c) einer Öffnung durch die Hülle b) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende Körperflüssigkeit.

[0039] Dieses spezielle osmotische Arzneimittelfreisetzungssystem ist grundsätzlich im Stand der Technik beschrieben, beispielsweise in der DE-A-23 28 409 oder der US-A-3 85 770. Bezüglich der Materialien für die Hülle sei auf die EP-A-0 277 092 und die dort erwähnten US-A-3 916 899 und US-A-3 977 404 Bezug genommen.
55

[0040] Bezüglich geeigneter hydrophiler polymerer Quellmittel sei beispielsweise auf die in der EP-A-0 277 092 sowie der WO 96/40080 genannten polymeren Quellmittel verwiesen. Beispielsweise können Ethylenoxidhomopolymerisate (Polyethylenglycol) mit verschiedenen Polymerisationsgraden, die beispielsweise unter der Bezeichnung Polyox® bekannt sind, mit Molekulargewichten zwischen 100.000 bis 8.000.000 sowie Vinylpyrrolidon-vinylacetat-copolymerisate sowie weitere in der US-A-3 865 108, US-A-4 002 173 und US-A-4 207 893 genannte wasserquellbare Polymere verwendet werden.
60

[0041] Die Tablettenformulierungen der Erfindung enthalten pro Einzeldosis zweckmäßig, bezogen auf Faropenem, 100 bis 1000 mg, bevorzugt 100 bis 600 mg des Wirkstoffs.

DE 101 44 557 A 1

Beispiele

Vergleichsbeispiel 1

[0042] Eine schnellfreisetzende Faropenemtablette enthält 418 mg gemahlenes Faropenemdaloaxat, entspricht 300 mg freie Säure. Zusätzlich dazu enthält sie Croscarmellose-Natrium, Lactose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Polyethylenglycol, Hydroxypropylmethylcellulose und Titandioxid. Die schnellfreisetzenden Tabletten werden nach Standardverfahren hergestellt, wie mechanische Mahlung, Wirbelschichtgranulation, Tablettierung und wässrige Lackierung.

Beispiel 1

Zusammensetzung des Granulates

Tabelle 1

Stoff	Funktion	Faropenemdaloaxat Granulat
Faropenem Daloxat	Wirkstoff	61.66g
Aspartam	Süßungsmittel	5.18g
Magnesiumstearat	Antiklebemittel	4.18g
Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP	wasserlösliches Polymer	8.29g
Eudragit NE 30 D	Freisetzung kontrollierendes Polymer	20.51g
Tween 20	Dispergierhilfsmittel	0.18g
total		100g

[0043] Die in Beispiel 1 beschriebene Formulierung wurde durch Aufsprühen der Polymerdispersion (inkl. anderer obengenannter Hilfsstoffe) in einer Wirbelschichtanlage hergestellt.

Freisetzungsverhalten

[0044] Es zeigt sich, dass die Arzneimittelformulierungen aus Vergleichsbeispiel 1 und Beispiel 1 folgende Freisetzung im Test nach USP XXIII (Seite 3) aufweisen.

Tabelle 2

Zeit [Minuten]	Beispiel 1	Vergleichsbeispiel 1
0	0	0
15	60	87
30	82	97
45	92	97
60	96	97
75	98	97
90	98	97

Beschreibung der klinisch-pharmakologischen Studie

[0045] Im Rahmen einer klinisch-pharmakologischen Studie wurde 6 bzw. 8 gesunden männlichen Probanden in einem randomisierten cross-over Design 418 mg Faropenem-Daloaxat (entsprechend 300 mg Faropenem) als Standardta-

blatte mit schneller Freisetzung (Vergleichsbeispiel), oder als Granulat mit kontrollierter Freisetzung (Beispiel 1) appliziert. Die Applikation erfolgte morgens auf nüchternen Magen nach mind. 10stündigem Fasten. Vor der Applikation und zu definierten Zeiten danach (siehe Tabelle) wurde den Probanden 5 ml Blut abgenommen. Nach Gewinnung des Plasmas wurde mittels einer validierten HPLC-Methode die Konzentration an Faropenem bestimmt.

- 5 **[0046]** Die nachfolgende Tabelle zeigt die mittlere Plasmakonzentration nach Gabe der Standardtablette (Vergleichsbeispiel) bzw. nach Gabe des Granulates mit modifizierter Freisetzung (Beispiel 1) in Form der geometrischen Mittelwerte von 6 bzw. 8 Probanden.

Zeit [Stunden]	Beispiel 1	Vergleichsbeispiel
0	0	0
0,25	0,78	0,77
0,5	2,09	4,19
0,75	3,12	6,73
1	3,73	7,62
1,5	4,28	5,47
2	4,30	3,73
2,5	3,83	3,13
3	3,25	3,20
4	2,16	1,60
5	1,51	0,77
6	0,86	0,39
7	0,47	0,18
8	0,26	<0,1
10	<0,1	<0,1

Kinetische Parameter

Hierbei bedeuten:

AUC: Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis unendlich

C_{max} : Maximale Arzneistoffkonzentration im Plasma

t_{max} : Zeit bis zum Erreichen der maximalen Arzneistoffkonzentration im Plasma

$t_{1/2}$: terminale Halbwertszeit

$T > MIC$: Zeit mit Plasmakonzentrationen über der minimalen Hemmkonzentration, hier berechnet mit 1 mg/L

		Beispiel 1:		Vergleichsbeispiel:	
		Granulat 300 mg		Tablette 300 mg	
		(freie Säure)		(freie Säure)	
		n=6		n=8	
		geo.mean	(geo.SD)	geo.mean	(geo.SD)
AUC	[mg*h/L]	17,7	(1,33)	25,2	(1,20)
C _{max}	[mg/L]	5,41	(1,20)	14,6	(1,47)
t _{max} *	[h]	2,50	(1,5-3,0)	1,00	(1,5-3,0)
t _{1/2}	[h]	1,17	(1,33)	1,17	(1,22)
T>MIC _{1mg/L}	[h]	5,04	(1,17)	4,13	(1,20)

Beispiel 2

Hydrokolloidmatrix-Granulat

Zusammensetzung

Faropenemdaloxat	350g
Hydroxypropylcellulose Typ M	357g

[0047] Das Granulat wurde durch Aufsprühen einer Hydroxypropylcelluloselösung auf eine Mischung aus Faropenemdaloxat und Hydroxypropylcellulose in einer Wirbelschichtanlage hergestellt.

Freisetzungsverhalten

[0048] Es zeigt sich, dass die Arzneimittelformulierungen aus Beispiel 2 folgende Freisetzung im Test nach USP XXIII (Seite 3) aufweisen.

Zeit [Minuten]	Hydrokolloidmatrix-Granulat
0	0
30	64
60	79
90	87
120	92
150	94
180	94

Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung, die Faropenemdaloxat oder Hydrate davon umfasst, und die eine Freisetzung von 30-85% nach 30 min und 50-100% nach 2 h aufweist.

2. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, die eine Freisetzung von 50–85% nach 30 min und 70–100% nach 2 h aufweist.
3. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, die eine Freisetzung von 60–80% nach 30 min und 80–100% nach 2 h aufweist.
- 5 4. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, die im wesentlichen aus Faropenemdaloaxat besteht und mit einem Lack überzogen oder in ein Polymer eingebettet ist und den Wirkstoff durch Diffusion freigibt.
5. Arzneiformulierung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Tablette oder ein Granulat handelt, das gegebenenfalls in einem geeigneten Suspensionsmedium wässriger oder öligiger Natur suspendiert werden kann.
- 10 6. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Wirkstoff in einer Matrix eines wasserquellbaren Polymers umfasst.
7. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Tablette oder ein Granulat handelt, das gegebenenfalls in einem geeigneten Suspensionsmedium wässriger oder öligiger Natur suspendiert werden kann.
- 15 5. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserquellbaren Polymer um Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose handelt.
9. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserquellbaren Polymer um Hydroxypropylmethylcellulose der Viskosität 3 cP handelt.
10. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserquellbaren Polymer um Hydroxypropylcellulose M handelt.
- 20 11. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Arzneimittelformulierung handelt, die Stüssungsmittel, Antiklebmittel, wasserlösliches Polymer, freisetzungskontrollierendes Polymer und Dispergierhilfsmittel enthält.
12. Arzneimittelformulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Arzneimittelformulierung handelt, die Faropenemdaloaxat, Aspartam, Magnesiumstearat, Hydroxypropylmethylcellulose, Eudragit und Tween 20 enthält.
- 25

30

35

40

45

50

55

60

65